

Táplálhatatlanság, tág pupillák, légzési elégtelenség: egy ok okozatai?

**Dr. Tálosi Gyula, dr. Tiszlavicz László, dr. Rác Katalin,
dr. Reiger Zsolt, dr. Kóbor Jenő**

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Pathológiai Intézet, Szeged

Bevezetés

A vegetatív idegrendszer fejlődési zavarai a klinikai gyakorlatban ritkán jelentkező problémák, változatos tünetekkel jelentkezhetnek, melyek közül a gyomor-bélhuzam motilitászavarai gyakoriak és dominálóak lehetnek. A perifériás vegetatív idegrendszer több szervet érintő, komplex fejlődési zavara hátterében neurocristopathia állhat. A neurocristopathiák csoportjába a crista neuralis (ganglionléc) sejtjeinek érési és vándorlási zavara következtében kialakuló kórképek sorolhatóak.

Esetismertetés

Anamnesis

Az előadásunkban bemutatott leány betegünk a mater I/1 zavartalan terhességből a 39. gestatiós hétre 3970 g születési súllyal és 48 cm születési hosszal Apgar 7-8-10 státuszban, sectio caesarea útján jött világra. Intenzív Osztályunkra néhány órás életkorban a praenatalisan észlelt abdominális cysta miatt került felvételre további vizsgálatok elvégzése céljából.

Felvételi státusz

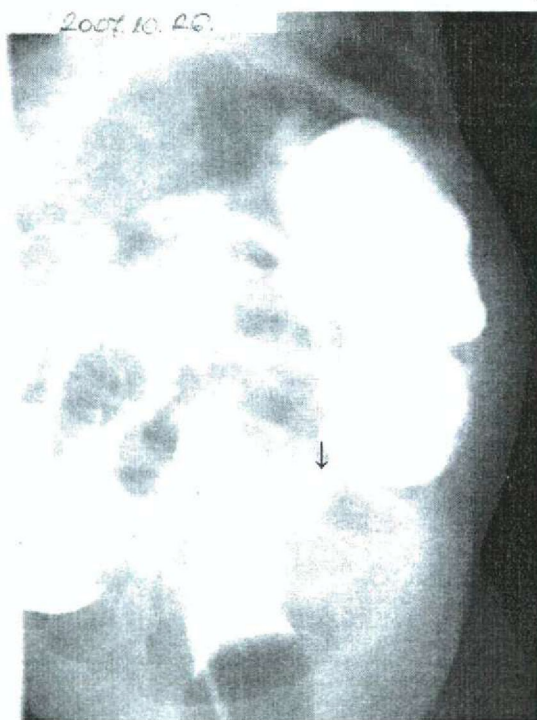
Osztályunkra kielégítő általános állapotban érkezett diabeteses foetopathiás küllemmel. Fizikális vizsgálata során tág, fényre alig reagáló pupillákat, halk szívzörejt, a hasban tapintható cystosus terimét és renyhe bélhangokat észleltünk.

Vizsgálatok

1. Echocardiographiás vizsgálata kis muscularis kamrai szeptum defektust, nyitott ductus arteriosust és enyhén megvastagodott szívizomzatot írt le.

2. Hasi ultrahang vizsgálattal jelentősen tágult húgyhólyag ($d=10\text{ cm}$) és jobb oldali, kelyhekre terjedő pyelontágulat, a vese corticalis állományának elvékonyodása volt megfigyelhető. Az újszülött vizeletet spontán nem ürített, emiatt hólyagkatéter került felvezetésre, melyen keresztül nagy mennyiségű vizelet ürült. Cystographia, myctiós cystourethrographia során tág, homokóra alakú, neurogén hólyagnak megfelelő kép ábrázolódott.

3. Néhány napos életkorban táplálási nehezítettség alakult ki, gyomoresiduumai voltak, háskörfogata fokozatosan nőtt ($39\text{--}46\text{ cm}$). Szélsővezésre kevés székletet ürített. Natív has röntgen felvételén kifejezetten tágult, gázos jobb colonsfél ábrázolódott, amelyben nívók kialakulása látszódott. Passage vizsgálata szabályos helyzetű tág vékonybeleket, tágult colont és lassult passage-t írt le elfolyási akadály nélkül. Irrigoscopiás vizsgálat során a bélrendszer kontrasztanyaggal a coecumig telődött, a rectum és a sigmabél normál tágasságú volt. A sigma-colon descendens határon kb. 1 cm hosszúságú szűkült szakasz volt látható (itt a lumenátmérő $2\text{--}3\text{ mm}$ volt) az aboralis colonszakasz tágulatával.



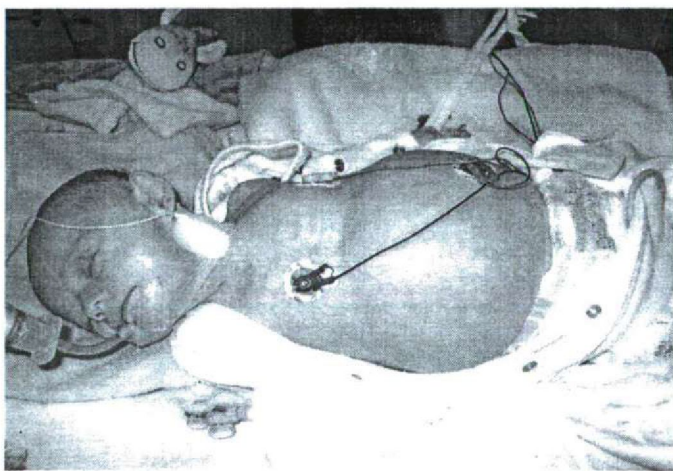
1. ábra. Az irrigoscopiás vizsgálat képe, melyen látható a sigma-colon descendens határon a szűkült bélszakasz (nyíl) ill. az ettől orálisan lévő kitágult colonrész

4. Négy hónapos életkorban a rectumból suction biopszia történt, amely neuronalis hyperplasiát, fibromuscularis hypertrophiát, a Cajal-sejtek csökkent számát és aganglionosist írt le. A látott szövettani kép Hirschsprung-betegségnek megfelelt.

5. Klinikai laboratóriumi vizsgálatok során az újszülöttkori szűrővizsgálata, MS/MS és vizelet GC/MS vizsgálata negatív volt, cytogenetikai vizsgálata normál 46 XX karyotípust igazolt. Vérvérvizsgálataiban enyhe fokú átmeneti hypoglycaemián kívül egyéb eltérést nem találtunk.

Kezelés

- Már újszülött korban fokozatosan légzési elégtelenség alakult ki, valamint ismétlődő apnoékat észleltünk. 10 napos életkorától egy kéthetes periódus kivételével folyamatos gépi lélegeztetést igényelt.
- Per os táplálhatatlansága miatt teljes parenteralis táplálásban részesült.
- Vizeletürítési zavara miatt tartós hólyagkatétert igényelt.
- Anaemia miatt több alkalommal szorult vörösvértest transzfúzió adására.
- Interkurrens fertőzésként időszakosan visszatérően nosocomialis infekciók zajlottak, több alkalommal septicus állapot is kialakult, mely miatt célzott antibiotikum kezelésben részesült.
- A paraszimpatikus tónus fokozására, bélpassage javítására per os bethanecholt és domperidone-t, valamint subcutan neostigmine-t kapott, ezen terápiás próbálkozásaink azonban lényegében hatástalannak bizonyultak.



**2. ábra. Az
esetismertetésben
bemutatott
betegről készült
fénykép**

Összefoglalás

- Légzési elégtelenség, apnoék
- Neurogén hólyag
- Hirschsprung-betegség
- Tág, fénymerev pupillák

Diagnosis

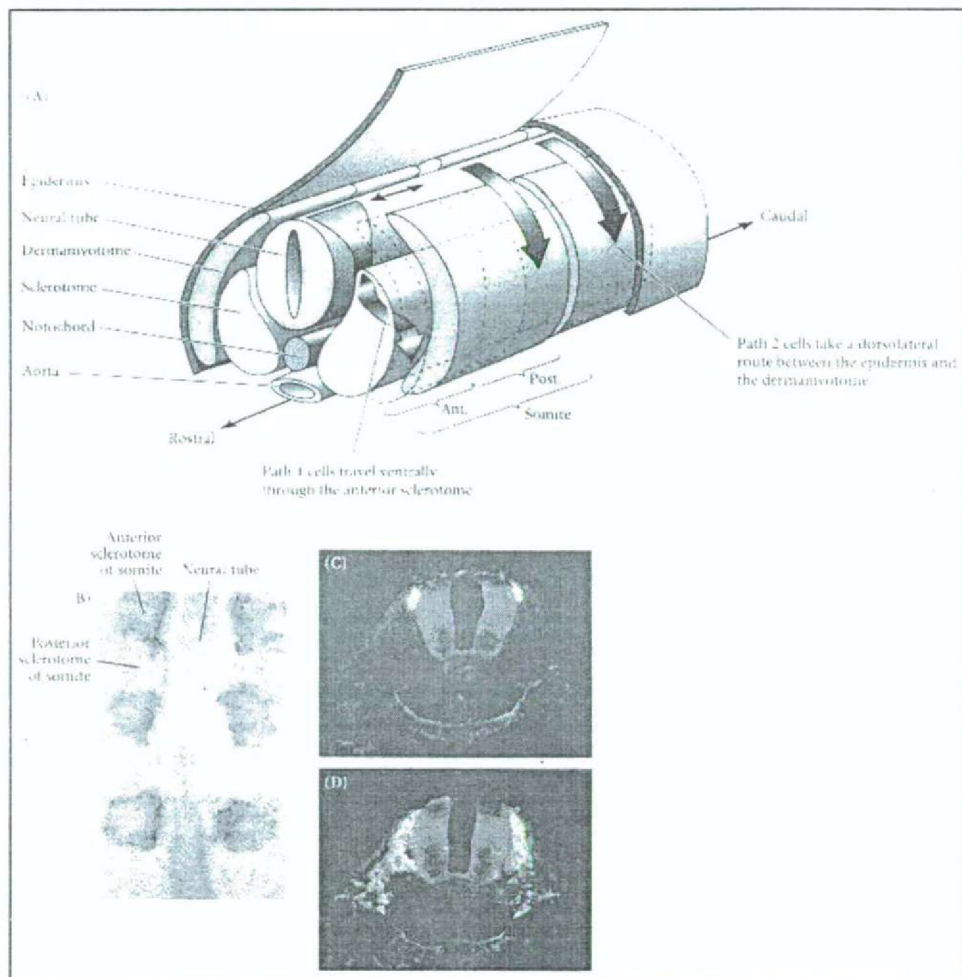
Neurocristopathia, Haddad-szindróma: Congenitalis centralis hypoventilatiós szindróma (Ondine átka) és Hirschsprung- betegség (megacolon congenitum) tünetegyüttese.

A neurocristopathiák a crista neuralis (ganglionléc) sejtjeinek érési és vándorlási zavara következtében kialakuló kórképek. A crista neuralis a gerinces embriók átmeneti struktúrája, amely a velőlemezéből kiemelkedő és velőcsővé egyesülő velőredők peremeinek sejtjeiből alakulnak ki az embrionalis élet 3. hetének végén. A hámból módosult sejtjei aktív mozgással elhagyják a neuroectodermát és az alatta lévő mesodermába hatolnak. A ganglionléc sejtjei több fajta szövetféleséggé differenciálódnak: a vegetatív idegrendszer ganglionjain kívül ebből alakulnak ki a spinalis ganglionok, egyes agyidegek ganglionjai, a Schwann-sejtek, agyhártyák, melanocyták, a mellékvese velőállománya, a craniofacialis képletek csontos és kötőszövetes elemei, valamint a szív egyes részei is. A vegetatív (szimpatikus és paraszimpatikus) ganglionok differenciálódása a crista neuralis sejtek ventralis út felé történő migrációja során történik.

A congenitalis centralis hypoventillatiós szindróma, ismert nevén Ondine átka, a légzés autonóm kontrolljának congenitalis zavara, melyhez társulóan leírtak pupillaeltéréseket, Hirschsprung betegséget, dysphagiát, neuroblastomát. Genetikai vizsgálatokkal többen igazolták a 4. kromoszóma rövid karján található PHOX2B gén mutációját az ebben szenvedő betegeknél.

A betegség a nevét egy mitológiai történet nyomán kapta, mely szerint Ondine – aki egy halhatatlan vízinimfa volt – beleszeretett egy Sir Lawrence nevű halandó lovagba, így elvesztvén halhatatlanságát. A lovag szerelme bizonyosságául azt mondta, hogy minden lélegzete egy fohász lesz Ondine iránti hűségéért. Később, mikor Sir Lawrence hűtlen lett, Ondine megátkozta, hogy a lovag alvás közben ne tudjon lélegezni.

Az Ondine átka Hirschsprung betegséghez való társulását első leírója után Haddad-szindrómának nevezik. Ezen neurocristopathia hátterében is kimutatták az esetek nagy részében a PHOX2B gén autosom dominánsan öröklődő mutációját. A betegséghez társulhat szemészeti eltérés (pl. tág, fénymerev pupillák), oesophagus dysmotilitás, hallászavar, neuroectodermális tumorok és hőmérséklet vagy pulzuseltérések.



3. ábra. A crista neuralis és sejtjeinek migrációja

Differenciál diagnosiz

1. Chronicus intestinalis pseudoobstructio

Lényege a chronicus bélelzáródás anatómiai ill. mechanikai ok nélkül. Tágult belek jellemzik. Szövettanilag a Cajal sejtek csökkent

száma jellegzetes, azonban ebben a kórképben nincs ganglionhiány. Primer és szekunder formáját különítik el, patomechanismusa szerint a betegség hátterében a beleket érintő neuropathia ill. myopathia áll. Genetikai háttere a SOX10 gén mutációja. Az esetek 70%-ban leírták az urogenitalis traktus érintettségét (megacystis). Terápiás lehetőségként szóba jön a teljes parenteralis táplálás, gyógyszeres kezelés, sebészeti beavatkozás.

2. Waardenburg-szindróma IV. típus

Ezen neurocristopathia fő jellegzetessége a pigmentzavar, mely társulhat az előbbi kórképpel vagy Hirschsprung-betegséggel is. Hátterében a SOX10 gén mutációját írták le.

3. Megacystis-microcolon-intestinalis hypoperistaltica (Berdon-szindróma)

Ismeretlen etiológiájú betegség, többségében lányokban észlelték, Prune-belly szerű has jellemzi. Szövettanilag a ganglionok abundanciája jellemzi mind a szűkült és a tág bélszakaszokon.

4. Familiaris dysautonomia

A vegetatív beidegzés funkcionális zavara, mely különösen askenázi zsidóknál gyakori. Klinikai jellemzői az inadekvát hőszabályozás, epizód-szerű hányások, excesszív verejtékezés, vérnyomáseltérések, száraz szemek és az ún. „lapos” nyelv, a nyelvpapillák hiánya.

5. Intestinalis neuronalis dysplasia

Alapvetően a belek beidegzési zavara, mely Hirschsprung-betegséghez hasonló klinikai képet mutat. Újszülöttkorban gyakran necrotizáló enterocolitis tüneteivel jelentkezik. Hisztológiailag legjellemzőbb a plexus submucosus hyperganglionosisa és óriás ganglionok jelenléte, mely egyben el is különíti a Hirschsprung-betegségtől.

Ezenkívül előfordulhatnak a bélben ectopiás ganglionok, fokozott acetylcholin-észteráz (AChE) aktivitás a lamina propriaiban ill. AChE pozitív idegrostok a submucosus erek körül.

6. Mowat-Wilson szindróma

Klinikai jellemzői, tünetei: Hirschsprung-betegség, jellegzetes arcmegjelenés (pl. hypertelorismus), microcephalia, corpus callosum agenesia, mentalis retardáció, konvergáló strabismus, alacsony növés. Genetikai háttere: mutáció többek között a HOX2B ill. a ZFXH1B génen.

Kiegészítés

A csecsemő nyolc hónapos életkorában exitált. Autopsia történt. Makroszkóposan talált eltérések közül kiemelendő a vastagbél disztális szakaszának kifejezett tágulata, a húgyhólyag extrém fokú tágulata. Szövettanilag az érintett bélszakaszon aganglionosis igazolódott, a proximálisabb bélszakaszokon pedig csökkent számú ganglion volt ill. neuronmigrációs zavarra utaló hisztológiai eltérések látszottak. A húgyhólyag falából vett szövettani mintában ganglionsejteket nem lehetett kimutatni.

Véleményünk szerint betegünk diagnosa Haddad-szindróma+, mivel a húgyhólyag is érintett volt.

T. F. A. 4 hónapos leány esete (13 340/07 KSZ)

Dr. Tiszlavicz László
SZTE ÁOK Pathológiai Intézet

Klinikai adatok: Neurogen hólyag, tág pupillák, tág belek, vegetatív dysfunctio/dysautonomia, nem táplálható, passage-zavar nem igazolódott, széklete van, jó bélhangok hallhatók.

Kérdés: Bélfali kóros elváltozás? Idegelemek megítélése.

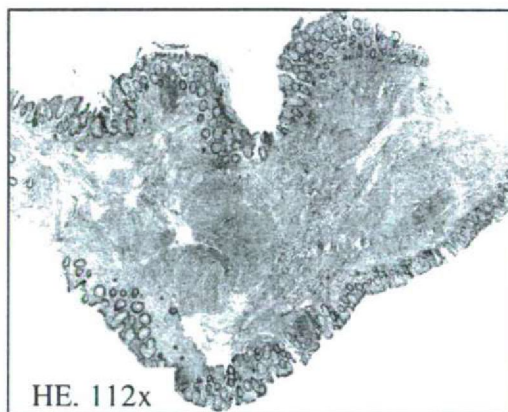
Szövettani minta: "suction" biopsia a linea dentata felett 1,5 cm magasságból.

Pathológiai feldolgozás: formalinban rögzített, nem orientált minta: paraffinblokk → H&E (Crosmon, PASAK) → immunhisztokémia.

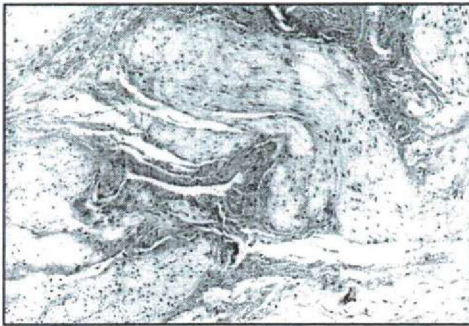
Szövettani leírás

Reprezentatív minta

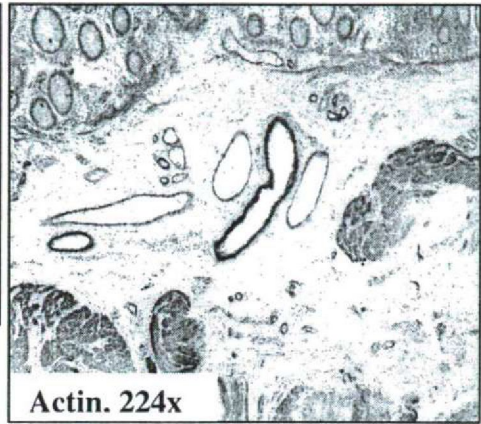
- T. mucosa: ép
- Submucosa:
fibromuscularis
hyperplasia,
- enyhe neuronális hyperplasia,
- érett ganglionsejtek hiánya,
- kisszámú Cajal (ICC) sejt



HE. 112x



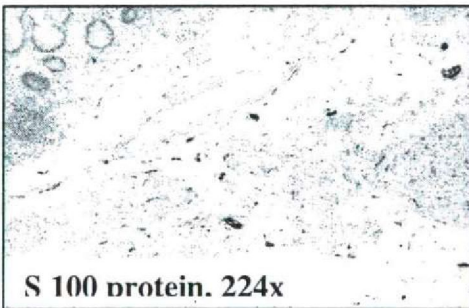
Trichrom, 224x



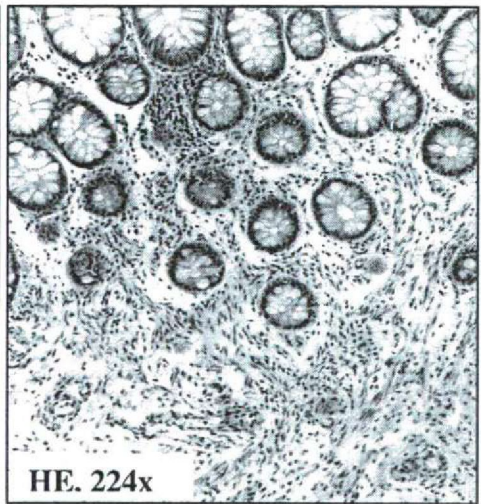
Actin. 224x

*Immunhisztokémiai
vizsgálatok:*

- SMA (actin)*
- VIP: ↓
- n-NOS: ↑
- S 100 protein**
- c-kit (CD117): ↓



S 100 protein. 224x



HE. 224x

Pathológiai vélemény:

- Érett ganglionsejtek
nem azonosíthatók
- Enyhe neuronális hy-
perplasia jelei

*Vélemény: a szöveti kép a klinikailag felvetett Hirschsprung beteg-
ségnek megfelelhet.*

Hirschsprung betegség (történeti áttekintés)

1691 Ruysch: első eset leírása

1887 Harald *Hirschsprung*

„*Constipation in Newborns due to Dilatation and Hypertrophy of the Colon*“

1901 Tittel: ganglionsejtek hiánya

1938 Robertson és Kernohan: distalis aganglionosis

1946 Ehrenpreis: secunder dilatatio

1948 Swenson és Bill: első definitív műtét

1967 Okamoto és Ueda: a bélhali ganglionsejtek embryogenesise

2000 Martucciello et al.: ret-protonkogén szerepe

Az újabb klinikai adatok alapján az eset reviziojára került sor

1. Több szervet érintő betegségről lehet szó / Hirschsprung variáns

2. Az eset histopathologiai revisiója

- HE festett metszetek újrvizsgálata

- Kiegészítő immunhisztokémiai vizsgálatok (ret-onkogén)

- Irodalmi adatok áttekintése

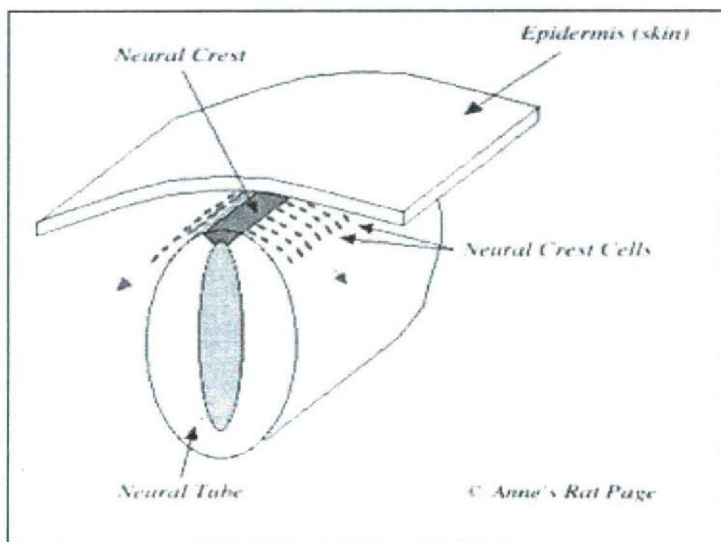
Az ún. „neural crest” elmélete és gyakorlata

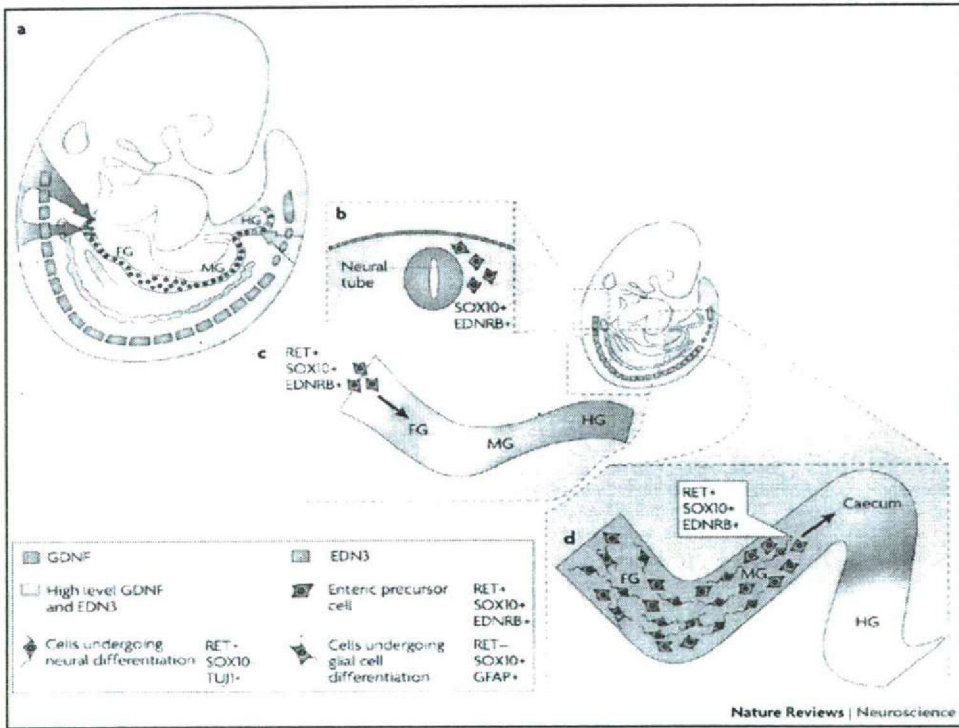
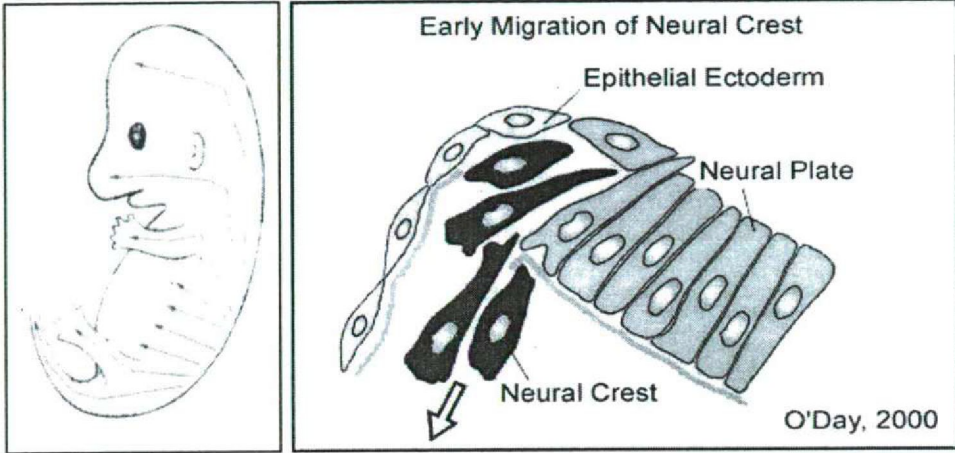
Cranialis neural crest

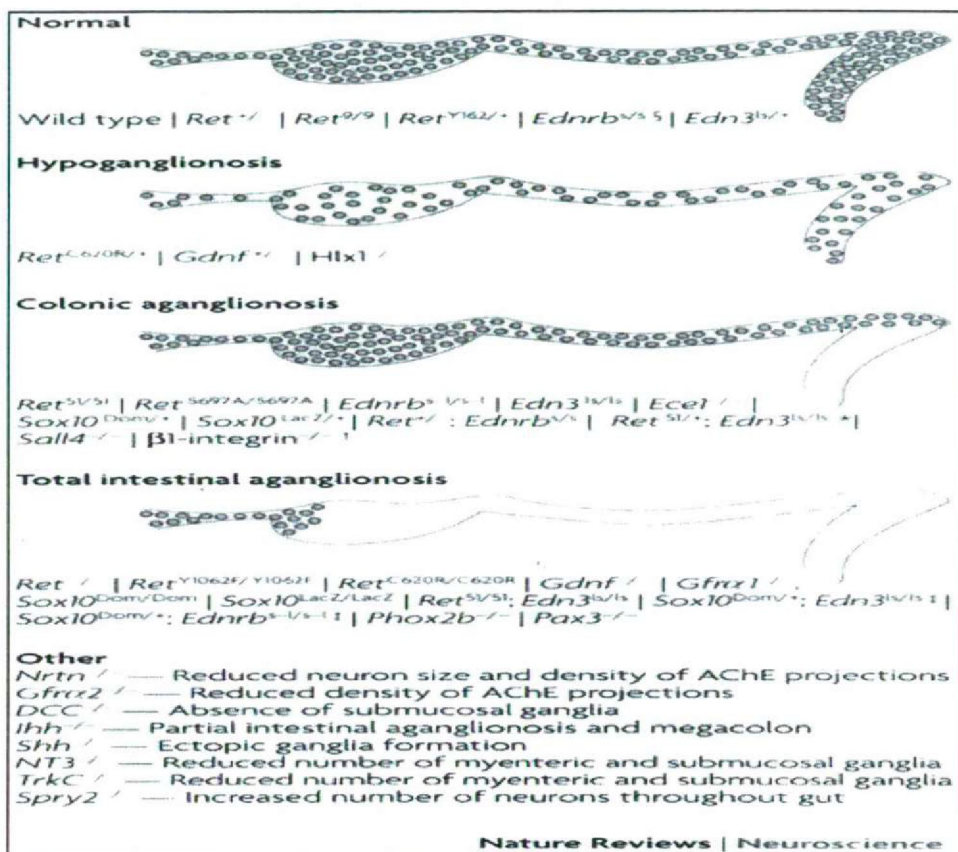
Vagus és sacralis neural crest: bélhali peristaltica irányítása

Törzs neural crest

Cardialis neural crest







Revideált véleményünk:

Neuronalis migrációs zavaron alapuló vastagbél beidegzési-motilitási károsodásról van szó.

Morphologiai alap: éretlen, nem differenciálódott „neuroblastoid” sejtek jelenléte a bél falban

Klinikailag megfelelhet Hirschsprung-szerű betegségnek

A többi szervi tünet is magyarázható a „neural crest” eredetű sejtek hiányával, ill. azok migrációs zavarával.

Javaslat: az orális bélszakszokból történő biopsia (natív minta)

Mit hozhat a jövő?

Neural crest stem sejtek további vizsgálata.

A migrációs zavarok értékelése.

A Hirschsprung betegség(csoport) kezelése neural crest őssejtekkel.

Irodalom

Gattuso, JM. et al: Pathology of idiopathic megarectum and megacolon GUT 1997.41.252-257.

Iwashata, T. et al: Hirschsprung disease is linked to defects in neural stem cell function Science 2003.301.972-976.

Mosher, JT. Et al: Intrinsic differences among spatially distinct neural crest stem cells in terms of migratory properties, fate-determination, and ability to colonize the enteric nervous system Dev. Biol. 2007.303.1-15.